

L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE EN NEUROLOGIE : une nouvelle ère voit le jour

S. BELACHEW (1), D. MAGIS (2), I. LIEVENS (2), M.L. CUVELIER (2), E. RIKIR (2), G. GARRAUX (1), C. HOTERMANS (3), E. SALMON (4), B. SADZOT (5), L. CAMBRON (6), P. MAQUET (7), R. POIRRIER (5), G. MOONEN (8)

RÉSUMÉ : La neurologie fut longtemps tristement célèbre pour son manque de traitements efficaces. Qui n'a jamais pensé : «Les neurologues ne guérissent aucune maladie tant ils les admirent». Ces temps sont révolus et de nombreux nouveaux traitements sont désormais disponibles, même pour les patients souffrant d'affections neurodégénératives. Nous résumons ici les grands principes thérapeutiques récents qui ont révolutionné la prise en charge de maladies neurologiques chroniques telles que les céphalées, l'épilepsie, la sclérose en plaques, les démences, la maladie de Parkinson, les troubles du sommeil ou de l'éveil et les neuropathies périphériques. On ne guérit pas encore, mais on peut atténuer, voire empêcher, l'expression symptomatique et la progression de certaines pathologies, ce qui engendre un soulagement psychique et physique compatible avec une qualité de vie meilleure pour bien des patients en situation neurologique précaire.

MOTS-CLÉS : *Céphalée - Épilepsie - Sclérose en plaques - Démence - Parkinson - Troubles du sommeil - Neuropathie périphérique*

LES CÉPHALÉES

Dans ce paragraphe, nous nous focaliserons sur le traitement de crise et la prophylaxie des deux principales céphalées primaires, à savoir la migraine et le cluster headache (anciennement appelé «céphalée de Horton»). Celui-ci, moins fréquent, est néanmoins souvent rencontré dans les consultations d'urgence.

MIGRAINE

Pour rappel, la migraine est une céphalée idiopathique caractérisée par la survenue de crises douloureuses pulsatiles, d'intensité modérée à sévère, souvent hémicrâniennes, aggravées par l'activité physique et accompagnées de signes digestifs (nausées/vomissements) et/ou de sensoriphobie (photophobie/acouphobie/olfactophobie) (1). Leur durée est de 4 à 72 heures. Le diagnostic est retenu après un minimum de cinq crises (1). La migraine sans aura en constitue la forme la plus fréquente, mais il existe un grand nombre d'autres syndromes migraineux plus rares (migraine avec aura typique, migraine hémiplégique, migraine basilaire, syndromes périodiques de l'enfance, etc). La prévalence exacte de la migraine dans nos contrées est peu

THERAPEUTIC ARMAMENTARIUM IN NEUROLOGY :

THE BIRTH OF A NEW ERA

SUMMARY : The field of neurology was long infamous for a lack of therapeutic options. How many of you have once thought: "Neurologists don't cure the disease, they admire it". But those days have passed into history, and the field is now vibrant with new treatments and hope even for patients with the worst neurodegenerative diseases. We summarized in the present review the latest major advances in therapeutic principles and practice for some of the most frequent chronic neurological disorders such as headaches, epilepsy, multiple sclerosis, dementias, Parkinson's disease, sleep/wake disturbances and peripheral neuropathies. We cannot cure or prevent, but we can now halt or control symptoms and disease progression to provide physical and psychological relief, and a better quality of life for patients who suffer from these otherwise devastating neurological conditions.

KEYWORDS : *Headache - Epilepsy - Multiple sclerosis - Dementia - Parkinson's disease - Sleep/wake disturbances - Peripheral neuropathy*

connue. D'après une étude récente, elle serait de 6% parmi les hommes et de 15-18% parmi les femmes adultes (2).

Traitement de la crise

Un traitement efficace de la crise permet la disparition de la douleur après 2 heures, le soulagement efficace de 2 crises sur 3 en moyenne, et l'absence de récurrence de la douleur endéans les 24 heures après traitement. Si les migraines sont d'intensité légère à modérée, les traitements recommandés restent relativement similaires à ceux préconisés il y a 10 ans; il s'agit essentiellement des anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide acétylsalicylique 1.000 mg, ibuprofène 200-800 mg, naproxène 500-1.000 mg, diclofenac 50-100 mg) et du paracétamol (1.000 mg) (3).

Pour les formes les plus sévères, leur prise en charge a été révolutionnée par l'avènement des triptans, agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1B/1D}. Le premier de ces agonistes était le sumatriptan (Imitrex®), d'abord disponible sous forme d'autoinjection sous-cutanée, puis *per os*. Depuis lors, de nombreuses molécules ont été commercialisées, le plus souvent sous forme orale ou, dans une moindre mesure, de spray nasal, et ont fait l'objet de multiples études cliniques randomisées en double-aveugle (RDBCT). Une méta-analyse récente (4) a analysé les résultats de 53 études portant sur les triptans oraux, et en a conclu que tous les triptans sont significativement efficaces, les plus actifs

(1) Chef de Clinique, Chercheur qualifié du F.N.R.S., (2) Aspirante-spécialiste, (3) Chef de Clinique, (4) Chef de Clinique et Professeur de Clinique, (5) Chef de Service associé, Professeur de Clinique, (6) Kinésithérapeute, (7) Directeur de Recherches du F.N.R.S. et Chef de Clinique, (8) Chef de Service, Professeur ordinaire, Service de Neurologie, ULg, CHU Sart Tilman, Liège.

étant l'életriptan 80 mg (Relert®) et le rizatriptan 10 mg (Maxalt®) (4). Toutes voies d'administration confondues, le triptan le plus efficace chez l'adulte reste le sumatriptan en autoinjection sous-cutanée (Imitrex® 6 mg), avec plus de 80% d'efficacité (5). C'est malheureusement celui avec lequel les effets secondaires sont les plus marqués.

Enfin, les alcaloïdes de l'ergot sont utilisés de longue date dans les services d'urgence. Les études sont pourtant peu nombreuses (3). De plus, ils peuvent être à l'origine d'effets secondaires sévères. On conseille de les réserver aux cas les plus difficiles : patients souffrant de crises prolongées ou récidives douloureuses régulières.

Traitement prophylactique

Il n'existe pas de réel consensus concernant l'indication d'une prophylaxie antimigraineuse. Les dernières guidelines parues dans la littérature conseillent de considérer sa prescription chez les patients ayant une fréquence de crise égale ou supérieure à deux par mois, lorsque la qualité de vie est significativement affectée, lorsque les crises ne répondent pas au traitement aigu et, enfin, dans le cas d'auras migraineuses particulièrement fréquentes, prolongées et inconfortantes (3). Un traitement de fond est jugé efficace lorsque la fréquence des crises diminue d'au moins 50 % endéans les 3 mois.

Durant les dix dernières années, beaucoup d'études ont porté sur la recherche d'une prophylaxie antimigraineuse efficace par les nouveaux antiépileptiques mis sur le marché. Si les bêtabloquants (métoprolol (6), propranolol (7)) restent un traitement de choix, ils sont à présent considérés comme équivalents à certaines drogues anticomitiales comme l'acide valproïque (Depakine®) (8, 9) ou le topiramate (Topamax®) (10-13). Ce dernier est remboursé depuis peu dans la prophylaxie de la migraine résistante au propranolol, après autorisation du médecin-conseil (condition : échec du propranolol ou intolérance/contre-indication à celui-ci). D'autres antiépileptiques ont été testés, comme la lamotrigine (Lamictal®) (14-16), qui serait surtout active dans les formes avec aura, le lévétiracetam (Keppra®) (17) et la gabapentine (Neurontin®) (18), efficace dans une seule étude.

A Liège, l'équipe du Professeur Schoenen a exploité la «piste mitochondriale», basée sur différents travaux de spectroscopie cérébrale ayant mis en évidence un métabolisme énergétique altéré chez les migraineux (19-22). Ainsi, des études randomisées ont successivement montré l'efficacité de la vitamine B2 (riboflavine)

à hautes doses (23), du coenzyme Q10 (24) et, plus récemment, de l'acide thioctique (25); tous trois sont considérés comme des «activateurs» de la phosphorylation oxydative. Ces molécules ont l'avantage d'être quasiment dénuées d'effets secondaires.

D'autres molécules ont été testées dans des études uniques, comme le lisinopril (Zestril®) (26), le candésartan (Atacand®) (27) et l'olmésartan (Olmotec®) (28), avec des résultats positifs. L'utilisation de ceux-ci est à envisager chez les migraineux souffrant d'hypertension artérielle, après échec des bêtabloquants. Enfin, différentes études ont évalué l'influence sur les migraines d'infiltrations par toxine botulinique, avec des résultats variables (29-31).

Perspectives

De nouvelles molécules-cibles ont été identifiées ces dernières années, et de nombreuses études vont débuter ou sont en cours afin d'évaluer l'efficacité de nouveaux traitements de crise (antagonistes du CGRP et du récepteur vanilloïde, inhibiteurs de la NO synthase, antagonistes des récepteurs glutamatergiques, agonistes des récepteurs A1 à l'adénosine) et prophylactiques (gap-junction blocker, inhibiteur de la NO synthase inductible, etc) (32, 33).

CLUSTER HEADACHE

Le diagnostic de cluster headache peut être suspecté chez les patients souffrant de crises douloureuses orbitaires, périorbitaires et/ou temporales unilatérales d'intensité sévère, s'accompagnant d'au moins un des symptômes suivants (ipsilatéral à la douleur) : injection conjonctivale/larmolement, congestion nasale et/ou rhinorrhée, œdème palpébral, sudations faciales profuses, myosis et/ou ptosis, agitation motrice. Les crises durent entre 15 et 180 min sans traitement et surviennent à une fréquence de une tous les deux jours à 8 par jour. Un minimum de 5 crises est nécessaire afin d'affirmer le diagnostic; l'anamnèse, l'examen clinique et la neuro-imagerie doivent exclure une autre pathologie sous-jacente (1). Le cluster headache survient beaucoup plus fréquemment chez les individus jeunes de sexe masculin (de 2,5 à 7 hommes pour 1 femme selon les sources). On estime sa prévalence à environ 2 0/00 (34). Le caractère invalidant de cette céphalée primaire réside dans son intensité douloureuse, souvent insoutenable, et son caractère récurrent. Dans les formes chroniques multirésistantes, certains patients attendent même à leurs jours, tant leur qualité de vie s'en trouve altérée.

Traitement des crises

Si l'inhalation d'oxygène pur au masque (débit > 7 l/min, idéalement durant 15 min) reste l'un des traitements de choix de la crise de cluster headache (60% d'efficacité (35)), la prise en charge de ce dernier a été révolutionnée par l'arrivée du sumatriptan (Imitrex®) en autoinjection sous-cutanée (75% d'efficacité en 20 min) (36). Des études récentes ont également suggéré que le sumatriptan (37) et le zolmitriptan (Zomig®) (38) en spray nasal, aux doses de 20 et 5 mg respectivement, étaient efficaces endéans les 30 min. Encore plus récemment, une étude a démontré l'efficacité de l'octréotide (Somatuline®, analogue de la somatostatine) administré en sous-cutané (39) et, dans les formes très sévères, l'emploi de dihydroergotamine 1 mg par voie intraveineuse (40).

Traitement prophylactique

Le but de celui-ci est d'enrayer la répétition quotidienne des crises, et de maintenir une rémission durable. Les molécules de premier choix sont le vérapamil (Isoptine®), un antagoniste calcique, et les corticostéroïdes (Medrol®) (41). Parmi les seconds choix, on trouve le topiramate (Topamax®), le carbonate de lithium (Camcolit®, Maniprex®) le méthysergide (Deseril®) et le tartrate d'ergotamine (en association dans le Cafergot®) (41). Chez les patients «résistants», les molécules suivantes peuvent également être tentées : acide valproïque, mélatonine, baclofène (41). Par ailleurs, l'infiltration du nerf grand occipital (nerf d'Arnold) par des corticostéroïdes à longue durée d'action peut abolir ou réduire significativement la survenue des crises (42, 43), une seule injection pouvant supprimer les crises chez plus de 80% des patients (44).

Concernant les procédures non médicamenteuses, destinées aux formes chroniques résistantes à toutes les thérapies (45), des traitements par neurostimulation cérébrale profonde (hypothalamique) (46-48) puis - de façon moins invasive - par neurostimulation du nerf grand occipital (49-52) ont récemment été tentés avec succès sur de petites cohortes.

LES ÉPILEPSIES

Le traitement de l'épilepsie a bénéficié de progrès fort importants au cours de ces dernières années.

La chirurgie de l'épilepsie a pu prendre son essor suite à deux avancées majeures réalisées dans le domaine de l'imagerie du système nerveux central (SNC), à savoir la tomographie à

émission de positons et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire. Cette dernière technique révèle, dans près de 70% des épilepsies partielles, des anomalies morphologiques directement en rapport avec le point de départ des crises. Ces anomalies morphologiques passent souvent inaperçues au CT scanner cérébral : anomalies de migration neuronales, cicatrices, tumeurs de bas grade, cavernome et, surtout, la sclérose mésiotemporale (Fig. 1) qui est certainement la pathologie la plus fréquemment rencontrée. Elle est responsable de la majorité des épilepsies partielles complexes – ce qu'on appelait autrefois l'épilepsie temporelle.

La tomographie à émission de positons avec 18F-fluorodeoxyglucose montre, dans 50 à 90% des épilepsies partielles, une diminution de la consommation de glucose, locale ou régionale, donnant ainsi des indications complémentaires utiles concernant la localisation potentielle du foyer épileptique, même en l'absence d'anomalie morphologique.

La mise en évidence d'anomalie morphologique ou métabolique facilite la décision d'un traitement chirurgical de l'épilepsie partielle. Ce traitement doit être considéré quand l'épilepsie partielle se révèle réfractaire au traitement médicamenteux, ce qui concerne de 30 à 40% de ces patients. Lorsque l'indication est bien posée, une lobectomie temporale avec hippocampo-amygdalectomie, qui est l'intervention la plus couramment pratiquée, permet de supprimer les crises chez plus de 80% des patients, alors que leur épilepsie n'était pas contrôlée par les médicaments antiépileptiques (53). Les nouvelles techniques d'imagerie ont permis d'accélérer considérablement la sélection de bons candidats à ce type de traitement. De ce fait, le traitement neurochirurgical de l'épilepsie s'est considérablement répandu ces dernières années, et le nombre d'interventions réalisées chaque année est en progression constante.



Figure 1 : Coupe coronale de RMN cérébrale centrée sur la base, révélant une atrophie hippocampique droite.

La stimulation du nerf vague gauche est une technique de traitement réservée aux épilepsies réfractaires non accessibles à une chirurgie d'exérèse. Ses mécanismes d'action demeurent spéculatifs. Statistiquement parlant, elle permet de diminuer la fréquence des crises de plus de 50%, chez environ 40% des patients implantés, avec des effets secondaires très limités, mais ce bénéfice maximal n'est atteint qu'après un délai de quelques mois. Nous ne disposons malheureusement pas de paramètre permettant de prédire qui sera un bon répondeur à ce traitement qui reste nettement moins efficace que la chirurgie de résection.

Les options de traitement médicamenteux se sont considérablement élargies au cours de ces 10 dernières années, avec l'introduction sur le marché, et le remboursement, de pas moins de 9 nouvelles molécules antiépileptiques, aux mécanismes d'action parfois originaux et nouveaux (54) (Tableau I). Aucune ne s'est avérée significativement plus efficace que les autres de la même génération, et probablement que les traitements plus anciens (mais les comparaisons directes sont encore limitées). La plupart de ces nouvelles molécules se distinguent des anciennes par un meilleur profil pharmacocinétique et une meilleure tolérance. Rares sont celles qui comportent des risques de réaction idiosyncratique. Les options de traitement sont devenues très nombreuses, et les traitements peuvent davantage être individualisés, mais leur manipulation correcte, (et la connaissance des conditions de remboursement !) requiert sans doute une certaine spécialisation. Les nouvelles molécules ont fait la preuve de leur efficacité en «add-on» dans le traitement d'épilepsies partielles non stabilisées. Pour certaines d'entre elles, comme le lamictal, le topiramate ou le lévétiracetam, les indications s'élargissent progressivement à d'autres formes d'épilepsie, comme l'épilepsie généralisée primaire. Plusieurs de ces molécules peuvent être maintenant prescrites et remboursées en monothérapie. D'autres molécules sont encore sur le point d'atteindre le marché.

Par ailleurs, nous disposons de nouvelles formes galéniques de médicaments antiépileptiques connus. En l'absence d'études randomisées, l'expérience de terrain a permis d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi de la forme intraveineuse de l'acide valproïque, nettement moins «toxique» que la phénytoïne ou le phénobarbital dans le traitement de l'état de mal épileptique, une urgence neurologique importante. Nous disposerons prochainement de la forme intraveineuse du lévétiracetam, mais la connaissance

TABLEAU I : MÉDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES INTRODUITS SUR LE MARCHÉ DEPUIS 1990.

Noms commerciaux	Molécules
Gabitril	Tiagabine
Keppra	Lévétiracetam
Lamictal	Lamotrigine
Lyrica	Pregabaline
Neurontin	Gabapentine
Sabril	Vigabatrin
Taloxa	Felbamate
Topamax	Topiramate
Trileptal	Oxcarbazépine

des effets de ce médicament en intraveineux est encore limitée.

LA SCLÉROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune, à la fois inflammatoire et dégénérative chronique, qui concerne plus d'un million de personnes dans le monde et environ 12.000 en Belgique. L'épidémiologie, l'immunologie, la génétique, l'imagerie par résonance magnétique sont autant d'axes de développement qui ont révolutionné la connaissance et la prise en charge de cette affection au cours des quinze dernières années. La majorité des patients débute leur maladie à l'âge adulte (15-45 ans), et même si l'expression clinique est très variable, la prise en charge spécifique et symptomatique précoce permet d'améliorer considérablement le pronostic neurologique. Grâce au développement de registres (European Database for Multiple Sclerosis EDMUS en Europe, <http://www.edmus.org>) et à l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie (en analysant les paramètres de la substance blanche ou de la substance grise en apparence normale), on commence à répondre aux questions essentielles telles que la mise en évidence de facteurs pronostiques fiables et la définition du traitement adéquat. La compréhension de la pathologie a aussi considérablement progressé, permettant à la recherche clinique d'identifier de nouvelles cibles qui diversifient désormais les approches thérapeutiques.

Plusieurs classes médicamenteuses sont d'ores et déjà disponibles, prescrites en fonction du type de SEP, et ne pouvant être proposées que par les neurologues. Nous n'aborderons ici que les aspects thérapeutiques de la forme rémittente-récurrente de la SEP qui représente environ 85% des présentations. La forme primaire progressive ne dispose actuellement d'aucun traitement validé par l'évidence. Le traitement

des poussées (les corticoïdes restent le traitement de référence de la poussée et s'administrent uniquement dans cette indication, à fortes doses par voie intra-veineuse, avec un bénéfice prouvé à court terme) ne sera pas développé ici pour nous concentrer sur les traitements de fond susceptibles d'infléchir le décours péjoratif de cette maladie.

LES IMMUNOMODULATEURS

Les interférons β de type 1b (Betaferon® par injection sous-cutanée tous les 2 jours) et 1a (Avonex® par injection intra-musculaire une fois par semaine; Rebif® par injection sous-cutanée 3 fois par semaine, disponible en 2 dosages) sont d'autant plus efficaces sur la réduction du risque de poussées et la progression du handicap qu'ils sont prescrits tôt comme l'ont démontré plusieurs études (CHAMPS, ETOMS, BENEFIT) (55-58) évaluant leur administration dès le stade de syndrome cliniquement isolé (CIS) ne rassemblant pas encore les critères de SEP rémittente-récurrente (SEP R-R définie selon la révision des critères de McDonald par Polman et collaborateurs en 2005) (55-58) (Fig. 2). Seuls le Betaferon® et le Rebif® peuvent être prescrits aux patients qui présentent une forme secondairement progressive et sont surtout efficaces s'il persiste des poussées cliniques. L'Avonex® (et sans doute bientôt aussi le Betaferon®) peut être prescrit dès le premier événement clinique si certains critères de certitude diagnostique et d'IRM sont réunis. Il n'y a que d'infimes différences *a priori* en termes d'efficacité (réduction d'environ 30% du risque de poussée), de toxicité ou d'effets secondaires entre les différents produits; la tolérance cutanée dépend évidemment de la voie d'administration.

L'acétate de glatiramer (Copaxone® par voie sous-cutanée chaque jour) est un autre immunomodulateur validé dans les SEP de type rémittente-récurrente avec une efficacité très similaire à celle des interférons sur la fréquence des poussées et sur la charge lésionnelle en IRM (l'impact bénéfique étant cependant un peu plus lent à l'installation) (59, 60). Il n'a pas d'influence démontrée sur la phase progressive de la maladie.

La mise à disposition désormais de stylos injecteurs pour les 4 immuno-modulateurs administrés est un confort important pour certains patients. Des études testent actuellement l'association de certains de ces produits à d'autres immunosuppresseurs ou immunomodulateurs afin d'obtenir des effets additifs ou synergiques sur la prévention des poussées ou la progression du handicap. Pour les interférons, beaucoup

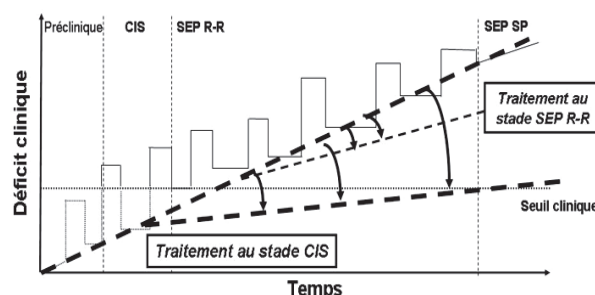


Figure 2 : Représentation théorique de l'histoire naturelle d'une SEP traitée dès après le premier événement symptomatique (CIS) et non au stade de SEP définie selon les critères de McDonald récemment révisés par Polman et collaborateurs en 2005 (55).

de travaux sont conduits sur la détection et la valeur des anticorps neutralisants. Faute d'études convaincantes, on ne peut actuellement pas statuer, de manière consensuelle, sur l'intérêt et l'indication de leur détection systématique. Cependant, la présence de tels anticorps neutralisants, lorsqu'elle est corrélée à la démonstration d'un échappement thérapeutique sur le plan clinique, justifie d'envisager un changement de classe thérapeutique.

LES IMMUNOSUPPESSEURS

La mitoxantrone (Novantrone® perfusion IV toutes les 4 à 12 semaines avec une dose totale cumulée souvent plafonnée à 6 x 12 mg/m² en fonction de la toxicité cardiaque) est actuellement le seul immunosuppresseur reconnu par la FDA et l'EMA dans certaines formes agressives de SEP (définies par 2 poussées avec séquelles par an ou progression rapide des handicaps et présence d'au moins une lésion inflammatoire active sur l'IRM) (61, 62). Sa prescription est réservée aux neurologues et l'administration s'effectue dans un service de neurologie hospitalière. La dose totale cumulée est limitée par une toxicité cardiaque et hématologique qui impose une surveillance obligatoire de la fonction cardiaque et de la formule hémato-cytaire pendant 5 ans après sa prescription.

Le cyclophosphamide (Endoxan® perfusion mensuelle IV pendant 6 mois à 1 an) est parfois proposée aux formes agressives de SEP rémittente-récurrente ou aux formes progressives (secondaires ou primaires) lorsqu'il existe une progression rapide et documentée du handicap, mais son efficacité est moins validée que celle de la mitoxantrone qui doit lui être préférée. Une étude multicentrique française est en cours pour évaluer prospectivement le bénéfice de ce

traitement dans les formes secondairement progressives.

L'azathioprine (Imuran®, voie orale) et le méthotrexate (Ledertrexate®, voie orale) sont proposés aux patients évoluant par poussées et présentant une intolérance aux injections sous-cutanées d'immunomodulateurs, ou pour ceux chez qui les traitements immunomodulateurs semblent insuffisamment efficaces. Leurs effets toxiques à long terme et leur efficacité mal codifiée limitent leur prescription.

LES ANTICORPS MONOCLONAUX

Le natalizumab (Tysabri®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la chaîne $\alpha 4$ des récepteurs intégrine de type $\alpha 4\beta 1$, administré par voie intraveineuse mensuelle. L'intégrine $\alpha 4\beta 1$ est exprimée à la surface des lymphocytes. Elle se lie à son récepteur, VCAM-1, qui est situé sur la paroi des vaisseaux sanguins. Cette interaction est indispensable pour permettre aux lymphocytes activés de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Dans la SEP, on observe une surexpression de VCAM-1 permettant ainsi une entrée plus importante de lymphocytes auto-réactifs activés dans le système nerveux central (SNC). Cette entrée massive de cellules inflammatoires est à la base du développement des plaques de démyélinisation. Le natalizumab, en se liant à la chaîne $\alpha 4$ de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ sur les lymphocytes, bloque l'adhésion à son récepteur VCAM-1 et diminue, de ce fait, l'entrée des lymphocytes activés dans le SNC.

Tysabri® n'est pas encore, mais devrait prochainement être remboursé en Belgique en monothérapie comme traitement de fond de la sclérose en plaques rémittente-récurrente afin de prévenir les poussées et de retarder vraisemblablement la progression du handicap. Compte tenu des problèmes de sécurité (cf. ci-après), le traitement sera limité aux groupes de patients suivants (63) :

- en seconde intention chez des patients n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta. Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de gadolinium;
- en première intention chez des patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours

d'une année, associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

L'efficacité en monothérapie a été évaluée au cours d'une étude de 2 ans (étude AFFIRM) randomisée, en double insu, contrôlée *versus* placebo, réalisée chez des patients atteints de SEP rémittente-récurrente ayant présenté au moins 1 poussée clinique au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude, et dont le score EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, échelle d'évaluation du handicap) était compris entre 0 et 5 (64). L'âge médian était de 37 ans et la durée médiane de la maladie de 5 ans. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir jusqu'à 30 perfusions de Tysabri® 300 mg (n = 627) ou de placebo (n = 315) toutes les 4 semaines. Des examens neurologiques ont été effectués toutes les 12 semaines et en cas de suspicion de poussées. Les examens IRM (recherche de lésions rehaussées par gadolinium avec pondération en T1 et recherche de lésions hyperintenses en T2) ont été effectués tous les ans. Dans le groupe traité, on a constaté une réduction de 42 % du risque de progression de la maladie, de 68 % des poussées cliniques et de 83 % des nouvelles lésions ou de lésions d'expansion récentes, révélées par l'IRM. Tysabri® a aussi permis de diminuer de 92 % le nombre moyen de lésions cérébrales actives, mises en évidence par l'IRM, à un an et deux ans du début du traitement (64).

Le bénéfice/risque de Tysabri® n'a pas été évalué au-delà de 2 ans, la prolongation du traitement au-delà de 2 ans doit donc être envisagée au cas par cas.

Le profil de sécurité d'emploi de Tysabri® dans la sclérose en plaques a été évalué sur 1.617 patients souffrant de SEP, traités pendant 2 ans au cours des essais cliniques, et sur 5.000 à 7.000 patients traités par Tysabri® pendant la période de mise sur le marché aux Etats-Unis.

La survenue d'infections opportunistes représente le principal risque du traitement par Tysabri® (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/H-603-PI-fr.pdf>) :

- 2 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP, infection cérébrale grave due au JC Virus) dont un fatal, ont été rapportés dans les essais cliniques chez des patients traités pour SEP par natalizumab pendant plus de 2 ans, en association avec l'interféron bêta-1a (65). Un cas de LEMP fatal est également survenu chez un patient traité par natalizumab pour maladie de Crohn qui avait antérieurement reçu des trai-

tements immunosuppresseurs (65). Bien que ces cas de LEMP soient survenus chez des patients immunodéprimés ou sous traitement immunomodulateur associé, personne ne peut éluder qu'il est actuellement délicat d'estimer le risque réel de LEMP sous natalizumab en monothérapie chez un patient immunocompétent;

- d'autres cas d'infections opportunistes sont survenus chez des patients atteints de SEP traités par natalizumab, tels un cas fatal d'encéphalite herpétique, une cytolysé hépatique à cytomégalo-virus, un cas de diarrhée à cryptosporidium.

Un plan de gestion du risque (PGR) associé à l'utilisation du Tysabri® a été mis sur pied en Europe et aux U.S.A. et comprend notamment la réalisation de plusieurs études de sécurité d'emploi ainsi qu'un plan de minimisation de risque.

L'alemtuzumab (MabCampath®) est un autre anticorps monoclonal humanisé anti-lymphocytes T (CD52) possédant une activité anti-inflammatoire très importante. Une étude vient de se terminer qui démontre son efficacité de façon largement supérieure à l'interféron $\beta 1$ (étude de phase II CAMMS223, MabCampath® *versus* Rebif 44 μ g; Abstract # S12.004, AAN Annual Meeting 2007, Boston, MA, USA), mais l'induction de cas de purpura thrombocytopénique idiopathique et de dysthyroïdie Basedowienne pourrait être facteur limitant (66).

Le rituximab (Rituxan®, Mabthera®), est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie à une molécule (CD20) à la surface des lymphocytes B et entraîne leur déplétion. Le rituximab est approuvé pour le traitement des lymphomes non-Hodgkiniens et il est à l'étude pour le traitement de plusieurs maladies auto-immunes, dont le lupus érythémateux et la polyarthrite rhumatoïde. Les lymphocytes B, des cellules immunitaires productrices d'anticorps, de cytokines et participant à la présentation d'antigènes, pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la SEP. Les résultats de l'étude de phase II évaluant son efficacité dans les SEP de type rémittente-récurrente sont extrêmement encourageants et furent récemment présentés au dernier meeting de la société américaine de Neurologie (Rituxan® *versus* placebo, Abstract # S12.003, AAN Annual Meeting 2007, Boston, MA, USA).

LES TRAITEMENTS ORAUX

Une autre classe prometteuse correspond aux traitements administrés par voie orale. Cette nouvelle génération de médicaments est, en effet, fortement attendue par des patients actuellement obligés de s'injecter leur traitement de fond une

à plusieurs fois par semaine, voire tous les jours. Plusieurs produits oraux immunomodulateurs ou immunosuppresseurs sont actuellement en phase III d'expérimentation clinique : le FTY720 (Fingolimod) (67), la cladribine (Mylinax) (68), un ester de l'acide fumarique (BG12) (69), le laquinimod (70) et le tériflunomide (71) notamment.

L'AXONOPROTECTION

Au cours de la dernière décennie est apparue l'évidence que la dégénérescence axonale est la cause principale des déficits neurologiques irréversibles observés dans la SEP (72, 73). Les mécanismes responsables sont actuellement inconnus. Des études physiopathologiques suggèrent le rôle de l'inflammation et/ou de médiateurs de l'inflammation comme l'oxyde nitrique (NO, monoxyde d'azote). Le NO est un agent toxique qui peut engendrer des dommages axonaux importants entraînant la dégénérescence de l'axone, surtout si celui-ci est électriquement actif au moment de l'exposition au NO. Les mécanismes conduisant à cette dégénérescence axonale ne sont pas clairement établis, mais des résultats suggèrent que l'exposition au NO inhibe le fonctionnement des mitochondries et donc altère la production d'ATP (74-76). Ainsi, la pompe Na^+/K^+ ATPase ATP-dépendante ne peut plus endiguer l'entrée de sodium due à l'activité électrique et, de ce fait, la concentration intracellulaire en ions sodium augmente dans l'axone. En effet, il a été observé que les lésions inflammatoires au niveau des axones présentaient une forte concentration en NO (74-77). L'hypothèse émise par Kenneth Smith et son équipe est la suivante : quand une portion axonale est démyélinisée, il apparaît une surexpression de canaux sodiques voltage-dépendants dans cette zone. Le NO provoquant une déplétion chronique en ATP axonale par toxicité mitochondriale, provoquerait un défaut de fonctionnement de la Na^+/K^+ ATPase et, dès lors, une perturbation des gradients ioniques générant un potentiel de membrane plus proche du seuil d'excitation des canaux sodiques voltage-dépendants et de déclenchement du potentiel d'action. Ceci entraîne une activité ectopique de l'axone en augmentant le nombre d'impulsions. L'axone devient ainsi hyper-excitable. Par ailleurs, ils ont pu démontrer qu'un échangeur sodium/calcium était stimulé à fonctionner de manière inversée lorsque la concentration en sodium dans l'axone était trop élevée. De ce fait, la surcharge chronique intra-axonale en sodium engendre *in fine* une entrée massive d'ions calcium dans la cellule qui activent les enzymes de dégradation conduisant à la dégénérescence axonale (78).

Ces chercheurs ont donc émis l'hypothèse qu'il était possible de protéger les axones en bloquant les canaux sodium et en limitant l'entrée de sodium dans l'axone. Ils ont observé chez l'animal une réversion du phénomène de dégénérescence axonale lorsqu'ils ont utilisé des bloqueurs des canaux sodium comme la flécaïnide, la lamotrigine ou la lidocaïne (79-81). De nombreux traitements neuroprotecteurs visant à interagir avec la dégénérescence axonale aiguë et chronique sont actuellement en cours d'évaluation, mais ces études doivent être, par définition, très longues puisqu'elles visent à déterminer un éventuel effet sur le déficit neurologique progressif qui est la traduction clinique de cette perte axonale.

LA MALADIE DE PARKINSON

Sur le plan anatomopathologique, la maladie de Parkinson est principalement connue par la dépopulation progressive des neurones dopaminergiques de la *pars compacta* de la substance noire.

En 2007, la lévodopa ou L-Dopa, un précurseur de la dopamine utilisé depuis la fin des années soixante, reste le gold standard du traitement médicamenteux antiparkinsonien (Prolopa® et de Sinémet®). Malheureusement, son utilisation prolongée, souvent à doses croissantes, conduit à l'apparition de complications invalidantes sous la forme de fluctuations quotidiennes de l'état clinique entre des périodes de bien-être, des phénomènes de blocages moteurs et des dyskinésies. Le risque d'apparition de ces complications étant proportionnel à la durée d'évolution de la maladie, l'utilisation de L-Dopa sera toujours parcimonieuse chez les patients jeunes. Dans ce cas, on tentera une monothérapie initiale par rasagiline (Azilect®, un nouvel inhibiteur de l'une des voies de métabolisation de la dopamine endogène) qui permet parfois de retarder l'introduction d'autres thérapeutiques antiparkinsoniennes.

En plus du degré de dénervation dopaminergique, on pense que la stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques est un autre facteur clé conduisant au développement des complications motrices. Des études sont en cours afin de vérifier si l'association de la L-Dopa avec d'autres inhibiteurs de la métabolisation de la dopamine (comme l'entacapone dans le Comtan® ou la tolcapone dans le Tasmar®), dès le stade précoce de la maladie, permet d'en retarder l'apparition. Dans ce cas, le traitement peut être simplifié par l'utilisation du Stalévo® qui associe la L-DOPA et l'entacapone en un seul

comprimé. Dans le même ordre d'idée, une monothérapie par un agoniste dopaminergique pendant plusieurs années permettrait de retarder l'apparition de ces complications, mais souvent au prix d'un contrôle de qualité inférieure de la symptomatologie par rapport à la L-Dopa (82). Les agonistes disponibles actuellement en Belgique sont les suivants : Réquip®, Mirapexin®, Permax® et Parlodel®. Enfin, depuis quelques semaines, nous disposons d'une préparation gélifiée de L-DOPA qui peut être administrée en monothérapie de façon continue par voie intra-duodénale (Duodopa®) après réalisation d'une gastrostomie percutanée.

De nouveaux agonistes dopaminergiques seront bientôt disponibles. La rotigotine (Neupro®) est un agoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D2 administré par un patch transdermique. L'efficacité et la tolérance de ce traitement ont été évaluées lors d'une étude récente en double aveugle contre placebo (83). Le sarizotan, un agoniste des récepteurs dopaminergiques D3/D4 et sérotoninergiques 5-HT1A, diminuerait les dyskinésies induites par la L-Dopa (84).

Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson connaît un essor remarquable depuis une dizaine d'années. A l'heure actuelle, l'approche la plus répandue est l'implantation bilatérale d'électrodes de stimulation au niveau des noyaux sous-thalamiques (85). L'objectif ici est d'améliorer la qualité de vie en réduisant sensiblement l'amplitude des fluctuations motrices et en prolongeant la durée des périodes de bien-être. On estime qu'une centaine d'interventions de ce type est réalisée chaque année en Belgique, notamment dans notre institution. Par contre, la greffe, au niveau du putamen, de cellules embryonnaires synthétisant de la dopamine est abandonnée, du moins selon le protocole expérimental actuel, en raison de résultats cliniques décevants (86). D'autres techniques de greffe sont en cours d'évaluation, dont celles faisant appel à des cellules productrices de dopamine dérivées de l'épithélium rétinien (87) ou du glomus carotidien (88).

Les traitements abordés ci-dessus restent symptomatiques. On ne dispose à l'heure actuelle d'aucun moyen thérapeutique neuroprotecteur ni neuro réparateur dont l'efficacité soit définitivement prouvée chez le patient parkinsonien. Une voie thérapeutique prometteuse est le recours à l'utilisation de facteurs neurotrophiques, mais elle appartient encore largement au domaine expérimental (89).

LES DÉMENCES

Les avancées thérapeutiques ont essentiellement été réalisées dans la maladie d'Alzheimer (MA), d'une part parce que c'est la démence la plus fréquente, d'autre part parce que la recherche fondamentale a été fortement centrée sur cette affection.

LA NEUROTRANSMISSION CHOLINERGIQUE DANS LA MA

La théorie d'une atteinte de la neurotransmission cholinergique a engendré des recherches sur des possibilités d'augmenter cette transmission. Ce sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) qui se sont avérés les plus efficaces, et qui constituent le traitement le plus répandu actuellement (Aricept®, Exelon®, Reminyl®). Les IACHÉ sont proposés pour les formes légères à modérées de la MA, et plusieurs études randomisées (90) ont montré un bénéfice cognitif, avec une amélioration du fonctionnement global, des activités de vie quotidienne et du comportement (notamment de l'apathie). Il s'agit d'un traitement symptomatique, qui n'empêche pas l'évolution de la maladie (même si certaines données suggèrent une action sur les mécanismes pathogènes de dépôts protéiques cérébraux). Certains patients et leurs proches constatent une amélioration, chez d'autres le traitement se révèle inefficace. Le concept le plus difficile dans une maladie dégénérative chronique évolutive est celui de stabilisation. Des études ont montré que le traitement par IACHÉ permet de ralentir l'évolution de la MA (sans que des améliorations cliniques apparaissent de façon évidente), de sorte qu'une adaptation progressive de la prise en charge est possible. Il importe de connaître les effets indésirables de ce type de traitement qui comporte le risque d'ulcère gastrique, d'accentuation de l'asthme et de bradycardie excessive.

LA NEUROTRANSMISSION CHOLINERGIQUE DANS LES SYNDROMES DE PARKINSON ET DÉMENCE

L'association d'un syndrome démentiel et d'un syndrome parkinsonien est fréquente. Les caractéristiques cliniques associées les plus fréquentes sont la fluctuation de vigilance et d'attention (avec une fluctuation des symptômes) et des hallucinations. Quelques études ont montré que la rivastigmine peut améliorer la symptomatologie clinique (91).

ACTIVITÉ GLUTAMATERGIQUE ET MA

Une hyperactivité glutamatergique constitue un mécanisme pathologique possible dans la démence de type Alzheimer. En conséquence,

on a proposé un traitement par agoniste partiel, la mémantine (Ebixa®), pour moduler la neurotransmission glutamatergique. Des études randomisées ont montré que le traitement peut améliorer le comportement (notamment l'apathie) et le fonctionnement global dans les formes modérées à sévères de la MA (92).

AUTRES APPROCHES MÉDICAMENTEUSES

Quelques études ont rapporté un effet cognitif bénéfique du ginkgo biloba et de la vitamine E dans la MA. Des études sont en cours avec des traitements qui influencent le dépôt cérébral de protéines pathologiques (93). Des traitements inhibiteurs de recapture des monoamines peuvent être utiles en cas de dépression ou de troubles du sommeil. On insiste beaucoup sur l'importance du traitement de l'hypertension artérielle en guise de prévention de la MA.

APPROCHES THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES

Il existe un éventail de propositions thérapeutiques non médicamenteuses, qui dépendent de la présentation clinique et de la sévérité de l'affection. Des programmes de réhabilitation cognitive utilisent des techniques d'apprentissage spécifiques pour adapter des activités de vie quotidienne utiles et valorisantes aux capacités individuelles des patients (94). Ces programmes favorisent l'utilisation d'aide-mémoire et une adaptation de l'environnement. L'importance des proches est toujours soulignée, leur compréhension de la maladie et leur façon de réagir influencent beaucoup les réactions des patients. Il importe que les proches soient bien soutenus et qu'ils puissent bénéficier d'aides à domicile. Il existe certaines possibilités médicamenteuses pour les troubles de comportement dans les démences, mais il importe d'éviter des situations trop conflictuelles ou stressantes, de respecter le besoin de valorisation de chaque patient, et de traiter des pathologies intercurrentes qu'un patient dément fragilisé ne parvient pas toujours à expliquer.

LA MÉDECINE DU SOMMEIL

La médecine du sommeil progresse à pas de géant. Ce serait une gageure de résumer ici tous les progrès dans ce domaine essentiel. Nous nous limiterons aux aspects les plus pratiques et conséquents.

INSOMNIES

On assiste à un renversement dans le concept même de l'insomnie, qu'on ne considère plus comme symptôme mais comme maladie. Voici

peu encore, les descriptions médicales faisaient surtout référence à l'hygiène, aux inconvénients d'un mode de vie moderne. C'était, en quelque sorte, surtout une plainte de luxe, le plus souvent un simple symptôme, révélateur d'autre chose, quand il ne fallait pas l'inscrire exclusivement dans un contexte de trouble psychiatrique, en bref un désagrément sans impact sur la santé publique. Cette plainte était souvent désagréable aussi pour le médecin, toujours soupçonné de vouloir se débarrasser du problème par quelque prescription rapide.

Les coûts directs de l'insomnie chronique aux Etats-Unis ont été évalués entre 1,8 et 3 milliards de dollars par an. Quant aux coûts indirects, soit la productivité au travail, l'absentéisme, les accidents de circulation, du travail et la part des co-morbidités attribuées à l'insomnie, on les a chiffrés à 97 milliards de dollars par an (95). L'addition des coûts directs et indirects de l'insomnie peut donc dépasser les 100 milliards de dollars par an. A l'échelle de la Belgique, ces coûts s'élèveraient à 3,10 milliards d'euros par an.

De plus, on n'admet plus aujourd'hui que l'insomnie chronique, qui affecte 10 % de la population, est toujours d'origine psychopathologique. C'est, en fait, le plus souvent l'inverse. Certes, une dépression, une maladie anxieuse ou d'autres troubles psychiatriques peuvent entraîner une plainte de sommeil, mais ce qui ressort des études cliniques, c'est que bien plus souvent, c'est l'insomnie-maladie qui conduit à l'effondrement psychopathologique (96-98). Une insomnie non traitée, après un an, ne guérit pas spontanément et peut aboutir à une dépression sévère.

L'insomnie primaire chronique (15% des cas) est, au départ une affection du système nerveux, en particulier, au niveau de l'hypothalamus. Elle apparaît dans l'enfance ou l'adolescence (99). Elle est liée à un déséquilibre entre structures activatrices renforcées (noyaux postérieurs, histaminergiques et latéraux, orexinergiques) et structures inhibitrices affaiblies (noyaux antérieurs, préoptiques) (100-102). Cette atteinte s'inscrit dans le contexte d'une meilleure connaissance des centres impliqués et de leurs rapports entre eux (103, 104). L'affection entraîne un déséquilibre entre réticulées activatrices et réticulées inhibitrices, entre système ortho- et parasymphatiques. Il s'agit donc d'un trouble qui apparaît un peu comme le miroir clinique de la narcolepsie. De présentation «idiopathique» à l'origine, il évolue sans traitement, vers une insomnie psychopathologique, une insomnie largement conditionnée par des facteurs d'environnement puis,

dans une troisième phase, vers une insomnie paradoxale sévère. Dans ce dernier cas, malgré tous les aspects phénoménologiques objectivés par des enregistrements polygraphiques de sommeil, on note une dissociation complète entre présence ou non de sommeil lent profond (stades trois et quatre du sommeil polygraphique) et le vécu du patient qui est celui d'une insomnie totale avec épuisement, dépression et troubles cognitifs majeurs. C'est le stade de la décompensation (99).

L'approche thérapeutique s'est enrichie des méthodes cognitivo-comportementales (105, 106) qui ont fait leur entrée en force dans l'arsenal des moyens pour combattre ce type d'insomnie, au côté des plus récents hypnotiques, parfaitement adaptés au traitement de ces patients (107).

SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS (SJSR)

Les critères de diagnostic de cette entité clinique sont aujourd'hui précisés (Tableau II) (108). La prévalence du SJSR est globalement de 10% dans les enquêtes de population, mais il ne s'agit pas toujours d'une plainte justifiant une consultation. On estime la prévalence des formes sévères à 1 %. Le critère majeur de sévérité du SJSR est la dégradation du sommeil. Celle-ci n'est pas spécifiquement liée, comme

TABLEAU II : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS (SJSR)

A. Critères essentiels. Ils doivent être présents pour un diagnostic de SJSR.

1. Une sensation désagréable dans les jambes, plus rarement dans d'autres parties du corps, provoquant une envie de bouger les membres.
2. La sensation désagréable et l'envie de bouger commencent et s'aggravent lors de périodes de repos ou d'inactivité (au coucher, en position assise).
3. La sensation désagréable et l'envie de bouger sont partiellement ou totalement soulagées par des mouvements.
4. La sensation désagréable et l'envie de bouger commencent en soirée ainsi qu'en début de nuit ou s'y expriment plus sévèrement qu'au cours de la journée.

B. Signes cliniques auxiliaires. Ils permettent de trancher dans l'incertitude.

1. Mouvements périodiques des membres (en sommeil ou à l'éveil)
2. Histoire familiale de SJSR
3. Réponse au traitement dopaminergique

C. Signes cliniques associés. Ils fournissent une information supplémentaire.

1. Histoire naturelle de l'affection
2. Troubles du sommeil
3. Examen clinique négatif et Evaluation médicale

on le croyait autrefois, aux mouvements périodiques des membres, pourtant souvent observés en soirée ou dans le sommeil, en première partie de nuit. Si ces mouvements n'arrangent rien, ils ne sont pas spécifiques. L'insomnie du SJSR a une autre origine encore. Elle est liée à une altération de la neurotransmission de la dopamine dans certaines régions du cerveau. On a montré qu'une atteinte du transport de la dopamine et de ses récepteurs D2 sur les circuits de projection d'une structure A11, située dans la partie postérieure de l'hypothalamus, pouvait être responsable des symptômes (109, 110). Le noyau diencephalique A11 projette ses axones, d'une part, sur la corne dorsale de la moelle épinière, où il interfère avec des fibres impliquées dans la gestion des afférences nociceptives et, d'autre part, sur le télencéphale où il intervient probablement dans la stabilité du sommeil. On a montré aussi qu'un déficit de fonctionnement de cette neurotransmission était attribuable à une défaillance dans le transport du fer au niveau des cellules gliales (111). Dans plus de 50 % des cas, l'origine est génétique (112, 113).

Le traitement a considérablement évolué. Dans les cas de SJSR intermittents, épisodiques, on propose en première intention la L-Dopa (associée à l'inhibiteur de la décarboxylase) à des doses de 100 à 200 mg. Lorsqu'il s'agit d'un SJSR de forme sévère (perturbations plus de deux à trois fois par semaine), on donne la préférence à des agonistes dopaminergiques non ergotés, agissant surtout sur les récepteurs D2 (pramipexole à 0,18 - 0,7 mg ou le ropinirole à 0,25 - 6mg). Les doses prescrites sont d'environ 1/5 des doses habituellement données dans la maladie de Parkinson (114).

NARCOLEPSIE

Cette pathologie plus rare (prévalence 0,04%) débute dans l'enfance et le plus souvent dans l'adolescence, avec un second pic dans la trentaine. Elle se manifeste par des accès de sommeil et d'effondrement du tonus sans perte de connaissance (cataplexie). Les progrès proviennent, comme pour l'insomnie, d'une meilleure reconnaissance du caractère neurologique initial du trouble. Une découverte majeure a été la démonstration d'une perte de production d'un peptide appelé hypocretine 1 ou orexine 1 dans un noyau latéral et postérieur de l'hypothalamus (115-117).

Tant et si bien qu'aujourd'hui, on peut même dans certains cas douteux (en cas d'expertise par exemple), confirmer ou infirmer le diagnostic par le dosage de l'hypocretine dans le liquide

céphalo-rachidien. Au niveau du traitement, on connaît dans ce domaine également des progrès puisque, aux stimulants modafinil (Provigil®), vient s'ajouter un médicament stabilisant et renforçant le sommeil nocturne du narcoleptique, à savoir le sodium Oxybate (Xyrem®) ou Gamma-OH. Ce médicament agit essentiellement au niveau des récepteurs GABA-B du système nerveux central et, de ce fait, augmente le sommeil lent profond et améliore la somnolence diurne qui est réduite (renforçant l'action du Provigil® car ces molécules peuvent être prescrites en même temps : le modafinil pour la journée et le Xyrem® pour la nuit). Les doses habituellement recommandées de Xyrem® sont de 4 à 9 g en deux prises en début de nuit et en milieu de nuit (118).

APNÉES DU SOMMEIL

L'épidémiologie du syndrome des apnées et des hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) a été revue à la hausse grâce à des études de cohortes (119). Elles ont montré qu'un individu sur 15 présente un véritable SAHOS (120). Le rapport des genres (hommes/femmes) se modifie aussi, dans la mesure où, dans la population, il est de 2 hommes pour une femme. Ce trouble est donc trop peu pris en compte pour les femmes et ce, probablement en raison du stéréotype persistant (jusque dans les manuels d'enseignement de la médecine) qui associe l'affection à la seule obésité morbide et au ronflement (syndrome dit de Pickwick).

L'implication du SAHOS comme facteur causal ou comme facteur aggravant dans les maladies cardio-vasculaires et l'infarctus cérébral ainsi que dans le syndrome métabolique et la dépression est de plus en plus admise (119).

Dans l'infarctus cérébral par exemple, on a montré que 43 à 72 % des patients présentent un SAHOS (121-123). Les patients qui souffrent de SAHOS et d'accidents vasculaires cérébraux ont, dès leur admission à l'hôpital, un statut fonctionnel plus médiocre. Cela se confirme dans la phase de réhabilitation et aussi à la sortie. Le séjour hospitalier est en moyenne augmenté de 40 % (122).

Pour l'hypertension, le rôle causal des apnées du sommeil est aujourd'hui évident (120,124-127). Tout patient qui développe une hypertension doit être interrogé sur sa vigilance diurne, son sommeil et l'hétéroanamnèse doit, si possible, examiner la possibilité de ronflements gênants et d'apnées. En particulier, il faut rechercher un SAHOS dans toutes les formes d'hypertension difficile à équilibrer par un

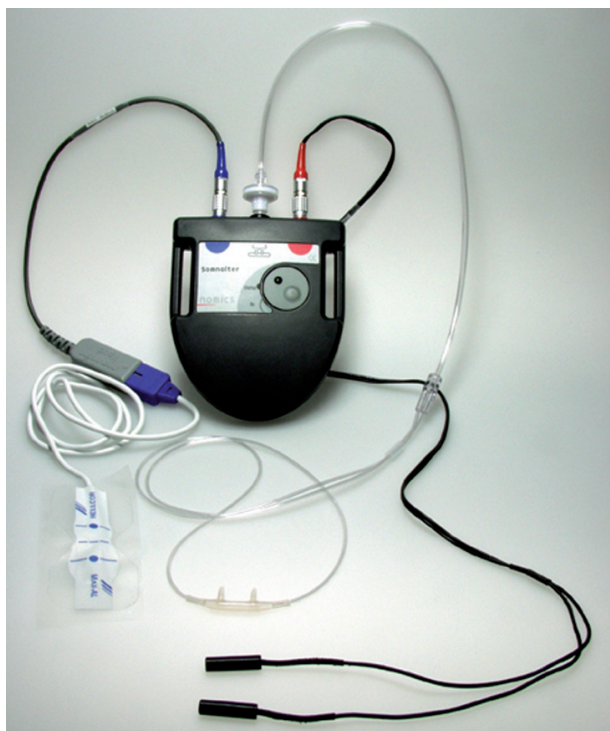


Figure 3 : Appareil de dépistage ambulatoire des troubles respiratoires du sommeil : Somnolter®.



Figure 4 : Appareil de photo ou lumniothérapie : Luminette®.

traitement pharmacologique classique ou dont l'exploration par holter de pression viendrait à montrer l'absence de diminution physiologique de la pression moyenne au cours de la nuit.

POSITION DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE DE BELGIQUE

Consciente des progrès de la médecine du sommeil, l'Académie de Médecine de Belgique, interrogée sur le sujet par l'INAMI, vient de publier un texte de recommandations pour une amélioration de l'enseignement dans le domaine, à tous les niveaux, de la médecine générale, des branches spécialisées les plus concernées, et des centres d'étude du sommeil (http://www.armb.be/avis&recommand_som.htm).

ET DANS NOTRE RÉGION...

Des techniques de dépistage à domicile ont été innovées depuis 10 ans. Nous avons développé des appareils (Somnolter®) qui ont comme avantages leur portabilité et leur simplicité (Fig. 3). Ils permettent de détecter tous les types d'apnées du sommeil, soit de bien différencier celles qui sont d'origine centrale (respiration de Cheyne-Stokes), des apnées obstructives proprement dites. L'originalité de ces appareils est de mesurer la charge de l'effort ventilatoire et des fragmentations du sommeil dues aux apnées, en analysant automatiquement le comportement de la mandibule au cours du sommeil, comportement en rapport avec l'effort respiratoire.

Toujours au niveau liégeois, nous avons participé à la mise au point d'appareils de photothérapie (Luminette®) (Fig. 4) permettant de traiter des patients qui ont des altérations de rythmes circadiens présentant des phénotypes divers d'insomnies, d'hypersomnies, de fatigue chronique et de dépression. Certaines formes de dépressions (saisonnières) répondent particulièrement bien à cette approche qui prend en compte les avancées les plus récentes sur la stimulation du noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus antérieur, par des cellules spécialisées de la rétine. Ces récepteurs sont situés dans la partie inférieure et nasale de la rétine. Ils sont sensibles à la lumière vive, mais aussi, plus particulièrement, à la partie bleue du spectre de la lumière.

LES NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

Les neuropathies périphériques regroupent un ensemble hétérogène de pathologies dont les plus fréquentes sont les polyneuropathies axonales chroniques. Un certain nombre de celles-ci ont une étiologie clairement identifiée. Leur traitement est alors celui de leur cause. C'est le cas des neuropathies carencielles ou diabétiques. Les polyneuropathies axonales chroniques dont la cause n'est pas déterminée, quant à elles, ne sont traitées à l'heure actuelle que symptomati-

quement par anti-épileptiques (carbamazépine, clonazépam, gabapentine, prégabaline, lamotrigine, acide valproïque) et anti-dépresseurs (amitriptyline, duloxétine). C'est le cas d'un grand nombre de polyneuropathies axonales chroniques peu sévères du sujet âgé.

A côté des polyneuropathies axonales chroniques, qui sont des pathologies fréquentes, les neuropathies dysimmunitaires sont beaucoup plus rares. Néanmoins, c'est sans conteste celles qui ont bénéficié des plus grandes avancées thérapeutiques ces dix dernières années. Les neuropathies dysimmunitaires regroupent notamment les polyradiculonévrites chroniques idiopathiques (CIDP) et les neuropathies motrices multifocales à blocs de conduction persistants (MNN).

POLYRADICULONÉVRITES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES

Actuellement, trois traitements sont reconnus comme étant efficaces à court terme dans les CIDP: les corticoïdes, les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV).

L'efficacité des corticoïdes n'a été confirmée que par une seule étude randomisée chez 40 patients utilisant la prednisone orale à 1 mg/kg pendant 4 semaines, puis à doses dégressives (128). Le traitement par de fortes doses de corticoïdes par voie intraveineuse («bolus») n'a pas fait l'objet d'études contrôlées dans la littérature.

L'efficacité des échanges plasmatiques (EP) est confirmée par deux essais contrôlés (129, 130). Cette technique a l'inconvénient d'être une procédure utilisant des équipements sophistiqués qui sont loin d'être partout disponibles et de coût élevé. En outre, leur répétition est nécessaire dans la grande majorité des cas, ce qui est contraignant pour le patient.

L'efficacité des IgIV a été rapportée initialement dans une étude ouverte rétrospective portant sur 52 cas traités mensuellement à des doses de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours consécutifs (131). Cette efficacité a été confirmée par deux essais contrôlés (132,133). Comme les échanges plasmatiques, les IgIV sont un traitement de coût élevé et nécessitent d'être répétées pendant souvent plusieurs mois avant d'entraîner une rémission durable de la neuropathie.

Deux essais ont comparé deux traitements de référence dans les CIDP. Dans le premier, Dyck et al. ont administré soit des EP, soit des IgIV, en cross-over, chez 20 patients et ont constaté des résultats équivalents avec les 2 types de traitement (134). Dans le second, Hughes et al. ont comparé une corticothérapie de brève durée à

une perfusion de 2 g/kg d'IgIV, avec double-insu et cross-over, et ont montré une légère supériorité des IgIV sur le délai d'efficacité (135).

Aujourd'hui, trois traitements sont donc reconnus comme étant efficaces à court terme dans les CIDP. Néanmoins, d'importants progrès restent encore à réaliser, notamment dans la détermination de critères prédictifs permettant de choisir entre ces trois traitements pour un patient individuel.

A côté de ces traitements à court terme, différents immunosuppresseurs sont actuellement en cours d'évaluation. Ils ont pour objectif de diminuer les doses de corticoïdes ou d'IgIV chez un patient donné, ou d'espacer les séances d'échange plasmatique.

L'azathioprine par voie orale et le cyclophosphamide sont les immunosuppresseurs les plus utilisés. Aucun de ces deux médicaments n'a cependant fait l'objet d'études randomisées, en raison surtout des difficultés à mettre en route des essais de phase III. La ciclosporine A est peu utilisée. Récemment, le bêta-1a interféron a été proposé dans le traitement des formes d'évolution sévère, avec des résultats d'ensemble encourageants (136, 137). Le méthotrexate, quant à lui, semble efficace (138) et est actuellement en cours d'évaluation dans une étude européenne multicentrique de phase III incluant 28 patients.

NEUROPATHIES MOTRICES MULTIFOCALES AVEC BLOCS DE CONDUCTION PERSISTANTS (NMM)

Les corticoïdes et les EP sont inefficaces et peuvent dans certains cas aggraver le déficit moteur (139).

Les IgIV sont très efficaces à court terme, avec des résultats spectaculaires dès les premières perfusions sur l'atteinte déficitaire motrice (139). Elles restent longtemps efficaces, y compris dans les formes sévères et anciennes (140).

Le traitement à long terme fait appel à l'association immunosuppresseurs/IgIV qui semble freiner l'évolution de la maladie (141,142), même s'il n'existe pas d'étude contrôlée.

En conclusion, le traitement des neuropathies dysimmunitaires chroniques a largement bénéficié d'essais contrôlés à court terme au cours de ces dix dernières années. Ces neuropathies restent cependant rares à côté des polyneuropathies axonales chroniques dont seule une meilleure connaissance des étiologies permettra de proposer de nouveaux traitements.

BIBLIOGRAPHIE

- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society.— The International Classification Of Headache Disorders 2nd Edition. *Cephalalgia*, 2004, **24**, (Suppl 1).
- Rasmussen BK.— Epidemiology of headache. *Cephalalgia*, 2001, **21**, 774-777.
- Evers S, Afra J, Frese A, et al.— EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 2006, **13**, 560-572.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ.— Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 2001, **358**, 1668-1675.
- The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group.— Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 316-321.
- Kangasniemi P, Hedman C.— Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia*, 1984, **4**, 91-96.
- Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE.— Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*, 1991, **31**, 333-340.
- Klapper J.— Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia*, 1997, **17**, 103-108.
- Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, et al.— A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*, 2002, **58**, 1652-1659.
- Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, et al.— Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*, 2004, **251**, 943-950.
- Silberstein SD.— Topiramate in migraine prevention: evidence-based medicine from clinical trials. *Neurol Sci*, 2004, **25**, S244-S245.
- Bussone G, Diener HC, Pfeil J, Schwalen S.— Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*, 2005, **59**, 961-968.
- Rapoport A, Mauskop A, Diener HC, et al.— Long-term migraine prevention with topiramate : open-label extension of pivotal trials. *Headache*, 2006, **46**, 1151-1160.
- D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M, Manzoni GC.— Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. *Cephalalgia*, 1999, **19**, 64-66.
- Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K.— Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura-a pilot study. *Cephalalgia*, 1999, **19**, 58-63.
- Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V.— Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, **76**, 1730-1732.
- Brighina F, Palermo A, Aloisio A, et al.— Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol*, 2006, **29**, 338-342.
- Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al.— Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*, 2001, **41**, 119-128.
- Montagna P, Sacquegna T, Martinelli P, et al.— Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache*, 1988, **28**, 477-480.
- Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, et al.— Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by ³¹P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. *Neurology*, 1992, **42**, 1209-1214.
- Montagna P, Cortelli P, Monari L, et al.— ³¹P-magnetic resonance spectroscopy in migraine without aura. *Neurology*, 1994, **44**, 666-669.
- Barbiroli B, Frassinetti C, Martinelli P, et al.— Coenzyme Q10 improves mitochondrial respiration in patients with mitochondrial cytopathies. An *in vivo* study on brain and skeletal muscle by phosphorous magnetic resonance spectroscopy. *Cell Mol Biol*, 1997, **43**, 741-749.
- Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M.— Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis - A randomized controlled trial. *Neurology*, 1998, **50**, 466-470.
- Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al.— Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis : A randomized controlled trial. *Neurology*, 2005, **64**, 713-715.
- Magis D, Ambrosini A, Sandor P, et al.— A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic Acid in migraine prophylaxis. *Headache*, 2007, **47**, 52-57.
- Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al.— Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) : randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*, 2001, **322**, 19-22.
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al.— Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, **289**, 65-69.
- Charles JA, Jotkowitz S, Byrd LH.— Prevention of migraine with olmesartan in patients with hypertension/prehypertension. *Headache*, 2006, **46**, 503-507.
- Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S.— Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache*, 2000, **40**, 445-450.
- Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW.— Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia*, 2002, **22**, 699-710.
- Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, et al.— Botulinum toxin type a for the prophylaxis of chronic daily headache: subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 2005, **45**, 315-324.
- Goadsby PJ.— Migraine : emerging treatment options for preventive and acute attack therapy. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2006, **11**, 419-427.
- Goadsby PJ.— New targets in the acute treatment of headache. *Curr Opin Neurol*, 2005, **18**, 283-288.
- Russell MB.— Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol*, 2004, **3**, 279-283.
- Ekbom K.— Treatment of cluster headache: clinical trials, design and results. *Cephalalgia*, 1995, **15**, 33-36.
- The Sumatriptan Cluster Headache Study Group.— Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 322-326.
- van Vliet JA, Bahra A, Martin V, et al.— Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-

- controlled double-blind study. *Neurology*, 2003, **60**, 630-633.
38. Cittadini E, May A, Straube A, et al.— Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol*, 2006, **63**, 1537-1542.
 39. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ.— Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol*, 2004, **56**, 488-494.
 40. Magnoux E, Zlotnik G.— Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. *Headache*, 2004, **44**, 249-255.
 41. May A, Leone M, Afra J, et al.— EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*, 2006, **13**, 1066-1077.
 42. Bigo A, Delrieu F, Bousser MG.— Treatment of vascular pain of the face by methylprednisolone injection into the area of the greater occipital nerve : 16 cases. *Rev Neurol (Paris)*, 1989, **145**, 160-162.
 43. Magnoux E.— Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalgia*, 2004, **24**, 239.
 44. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, et al.— Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache : A double-blind placebo-controlled study. *Pain*, 2005, **118**, 92-96.
 45. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, et al.— Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalgia*, 2006, **26**, 1168-1170.
 46. Leone M, Franzini A, Bussone G.— Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1428-1429.
 47. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, et al.— Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain*, 2005, **128**, 940-947.
 48. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G.— Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache : long-term experience. *Neurology*, 2006, **67**, 150-152.
 49. Dodick DW, Trentman TL, Zimmerman RS, Eross EJ.— Occipital nerve stimulation for intractable chronic primary headache disorders. *Cephalgia*, 2003, **23**, 701.
 50. Schwedt TJ, Dodick DW, Trentman TL, Zimmerman RS.— Occipital nerve stimulation for chronic cluster headache and hemicrania continua: pain relief and persistence of autonomic features. *Cephalgia*, 2006, **26**, 1025-1027.
 51. Weiner RL.— Occipital Neurostimulation (ONS) for Treatment of Intractable Headache Disorders. *Pain Med*, 2006, **7**, S137-S139.
 52. Magis D, Allena M, Bolla M, et al.— Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol*, 2007, **6**, 314-321.
 53. Engel J.— Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies. *Neurology*, 1993, **43**, 16112-16177.
 54. LaRoche SM, Helmers SL.— The new antiepileptic drugs: clinical applications. *JAMA*, 2004, **291**, 615-6120.
 55. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al.— Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria». *Ann Neurol*, 2005, **58**, 840-846.
 56. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al.— Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2006, **67**, 1242-1249.
 57. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al.— Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, **364**, 1489-1496.
 58. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al.— Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 898-904.
 59. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al.— Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 1995, **45**, 1268-1276.
 60. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al.— Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler*, 2000, **6**, 255-266.
 61. Jeffery DR, Herndon R.— Review of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004, **63**, S19-S24.
 62. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, et al.— The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2003, **61**, 1332-1338.
 63. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al.— Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*, 2007, **6**, 431-441.
 64. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.— A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 899-910.
 65. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al.— Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 924-933.
 66. Coles AJ, Wing M, Smith S, et al.— Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet*, 1999, **354**, 1691-1695.
 67. Kappos L, Antel J, Comi G, et al.— Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 1124-1140.
 68. Romine JS, Sipe JC, Koziol JA, et al.— A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999, **111**, 35-44.
 69. Schimrigk S, Brune N, Hellwig K, et al.— Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol*, 2006, **13**, 604-610.
 70. Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M, et al.— Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. *Neurology*, 2005, **64**, 987-991.
 71. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, et al.— A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*, 2006, **66**, 894-900.

72. Lassmann H.— Axonal injury in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, **74**, 695-697.
73. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al.— Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1998, **338**, 278-285.
74. Smith KJ, Lassmann H.— The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2002, **1**, 232-241.
75. Smith KJ, Hall SM.— Factors directly affecting impulse transmission in inflammatory demyelinating disease: recent advances in our understanding. *Curr Opin Neurol*, 2001, **14**, 289-298.
76. Smith KJ, Kapoor R, Hall SM, Davies M.— Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol*, 2001, **49**, 470-476.
77. Smith KJ, Kapoor R, Felts PA.— Demyelination : the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol*, 1999, **9**, 69-92.
78. Smith KJ.— Sodium Channels and Multiple Sclerosis: Roles in Symptom Production, Damage and Therapy. *Brain Pathol*, 2007, **17**, 230-242.
79. Black JA, Liu S, Hains BC, et al.— Long-term protection of central axons with phenytoin in monophasic and chronic-relapsing EAE. *Brain*, 2006, **129**, 3196-3208.
80. Kapoor R, Davies M, Blaker PA, et al.— Blockers of sodium and calcium entry protect axons from nitric oxide-mediated degeneration. *Ann Neurol*, 2003, **53**, 174-180.
81. Bechtold DA, Kapoor R, Smith KJ.— Axonal protection using flecainide in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neurol*, 2004, **55**, 607-616.
82. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al.— Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-Dopa. *Mov Disord*, 2006, **21**, 1844-1850.
83. Watts RL, Jankovic J, Waters C, et al.— Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*, 2007, **68**, 272-276.
84. Goetz CG, Damier P, Hicking C, et al.— Sarizotan as a treatment for dyskinesias in Parkinson's disease : a double-blind placebo-controlled trial. *Mov Disord*, 2007, **22**, 179-186.
85. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al.— A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 896-908.
86. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al.— Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 710-719.
87. Stover NP, Bakay RA, Subramanian T, et al.— Intrastriatal implantation of human retinal pigment epithelial cells attached to microcarriers in advanced Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2005, **62**, 1833-1837.
88. Minguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Hotton GR, et al.— Carotid body autotransplantation in Parkinson disease : A clinical and PET study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, **1**, in press.
89. Gill SS, Patel NK, Hotton GR, et al.— Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med*, 2003, **9**, 589-595.
90. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al.— A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology*, 1998, **50**, 136-145.
91. Wesnes KA, McKeith I, Edgar C, et al.— Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology*, 2005, **65**, 1654-1656.
92. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al.— Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 1333-1341.
93. Bayer AJ, Bullock R, Jones RW, et al.— Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Abeta42 (AN1792) in patients with AD. *Neurology*, 2005, **64**, 94-101.
94. Adam S, Van der Linden M, Juillerat AC, Salmon E.— The cognitive management of daily life activities in patients with mild to moderate Alzheimer's disease in a day care centre: a case report. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2000, **10**, 485-509.
95. Fullerton DS.— The economic impact of insomnia in managed care: a clearer picture emerges. *Am J Manag Care*, 2006, **12**, S246-S252.
96. Ford DE, Kamerow DB.— Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*, 1989, **262**, 1479-1484.
97. Silber MH. - Chronic insomnia. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 803-810.
98. Summers MO, Crisostomo MI, Stepanski EJ.— Recent developments in the classification, evaluation, and treatment of insomnia. *Chest*, 2006, **130**, 276-286.
99. Winkelman J, Kotagal S, Olson E, et al.— ICSD-2-The International Classification of Sleep Disorders : *Diagnostic and coding manual*. 2nd edition, pocket version ed. Westchester, Illinois, 2006.
100. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, et al.— Neurons containing hypocretin(orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci*, 1998, **18**, 9996.
101. Eggermann E, Serafin M, Bayer C, et al.— Orexin/hypocretin excite basal forebrain cholinergic neurons. *Neuroscience*, 2001, **108**, 177.
102. Szymusiak R, Alam M, Steininger T, McGinty D.— Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain Res*, 1998, **803**, 178-188.
103. McGinty D, Szymusiak R.— Brain structures and mechanisms involved in the generation of NREM sleep: Focus on the preoptic hypothalamus. *Sleep Med Rev*, 2001, **5**, 323-342.
104. Saper CB, Chou TC, Scammell TE.— The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*, 2001, **24**, 726-731.
105. Morin CM.— Measuring outcome in randomized clinical trials of insomnia therapies. *Sleep Med Rev*, 2003, **7**, 263-279.
106. Morin CM, Bastien C, Guay B, et al.— Insomnia and chronic use of benzodiazepine: a randomized clinical trial of supervised tapering, cognitive-behavioral therapy, and a combined approach to facilitate benzodiazepine discontinuation. *Am J Psychiatry*, 2004, **161**, 332-342.
107. Roehrs T, Roth T.— Hypnotics : An update. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2003, **3**, 181-184.
108. Allen R, Picchetti D, Hening WA.— Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the Restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*, 2006, **4**, 101-119.

109. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD.— Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord*, 2000, **15**, 154-158.
110. Paulus W, Trenkwalder C.— Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol*, 2006, **5**, 878-886.
111. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, et al.— Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*, 2003, **61**, 304-309.
112. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al.— Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*, 2000, **23**, 597-602.
113. Winkelmann J, Lichtner P, Putz B, et al.— Evidence for further genetic locus heterogeneity and confirmation of RLS-1 in restless legs syndrome. *Mov Disord*, 2006, **21**, 28-33.
114. Hening WA.— Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med*, 2007, **120**, S22-S27.
115. Mignot E.— A commentary on the neurobiology of the hypocretin/orexin system. *Neuropsychopharmacology*, 2001, **25**, S5-S13.
116. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al.— Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Ann Neurol*, 2001, **50**, 381-388.
117. Overeem S, Mignot E, Gert vD, Lammers GJ.— Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol*, 2001, **18**, 78-105.
118. Sonka K.— Traitement de la narcolepsie. *Médecine du Sommeil*, 2006, (spécial), 38-43.
119. Young T, Skatrud J, Peppard PE.— Risk factors for obstructive sleep apnea. *JAMA*, 2004, **291**, 2013-2016.
120. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ.— Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **165**, 1217-1239.
121. Iranzo A, Santamaria J, Berenguer J, et al.— Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology*, 2002, **58**, 911-1016.
122. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, et al.— Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*, 2003, **26**, 293-297.
123. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M.— Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*, 2006, **37**, 967-972.
124. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J.— Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 1378-1384.
125. Lavie P, Hoffstein V.— Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep*, 2001, **24**, 721-725.
126. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al.— Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*, 2002, **359**, 204-210.
127. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM.— Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*, 2004, **125**, 112-117.
128. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al.— Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol*, 1982, **11**, 136-141.
129. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al.— Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med*, 1986, **314**, 461-465.
130. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE.— Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain*, 1996, **119**, 1067-1077.
131. van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, et al.— Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical and laboratory characteristics associated with improvement. *Arch Neurol*, 1991, **48**, 217-220.
132. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al.— Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain*, 1996, **119**, 1055-1066.
133. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al.— Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*, 2001, **56**, 445-449.
134. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al.— A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*, 1994, **36**, 838-845.
135. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al.— Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*, 2001, **50**, 195-201.
136. Kuntzer T, Radziwill AJ, Lettry-Trouillat R, et al.— Interferon-beta1a in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*, 1999, **53**, 1364-1365.
137. Vallat JM, Hahn AF, Leger JM, et al.— Interferon beta-1a as an investigational treatment for CIDP. *Neurology*, 2003, **60**, S23-S28.
138. Fialho D, Chan YC, Allen DC, et al.— Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with methotrexate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, **77**, 544-547.
139. Claus D, Specht S, Zieschang M. - Plasmapheresis in multifocal motor neuropathy: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, **68**, 533-535.
140. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van den Berg LH.— Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain*, 2002, **125**, 1875-1886.
141. Umaphathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Leger JM.— Immunosuppressive treatment for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, **2**, CD003217.
142. Taylor BV, Wright RA, Harper CM, Dyck PJ.— Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve*, 2000, **23**, 900-908.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. G. Moonen, Chef de Service, Service de Neurologie,
CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.